

核准日期：2006 年 10 月 18 日
修改日期：2006 年 12 月 22 日
2007 年 11 月 14 日
2007 年 12 月 12 日
2008 年 5 月 28 日
2008 年 12 月 11 日
2010 年 10 月 14 日
2011 年 2 月 11 日
2011 年 08 月 04 日

聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：聚乙二醇干扰素 α -2a 注射液

商品名称：派罗欣[®] Pegasys[®]

英文名称：Peginterferon alfa-2a Solution for Injection

汉语拼音：Juyierchun Ganraosu alfa-2a Zhusheye

【成份】

主要成份名称：聚乙二醇干扰素 α -2a

活性成份来源：本品系通过 DNA 重组技术由含有高效表达人干扰素 α -2a 基因的大肠杆菌经发酵、分离和高度纯化，并与聚乙二醇 PEG 化而成。

辅料名称：氯化钠、苯甲醇(10.0 mg/ml)、吐温 80、醋酸、醋酸钠、注射用水

【性状】

本品为透明无色至淡黄色液体。

【适应症】

1. 慢性乙型肝炎

本品适用于治疗成人慢性乙型肝炎。

患者不能处于肝病失代偿期，慢性乙型肝炎必须经过血清标志物（转氨酶升高、HBsAg，HBV DNA）确诊。通常也需获取组织学证据。

2. 慢性丙型肝炎

本品适用于治疗之前未接受过治疗的慢性丙型肝炎成年患者。

患者必须无肝脏失代偿表现，慢性丙型肝炎须经血清标记物确证（抗 HCV 抗体和 HCV RNA）。通常诊断要经组织学确证。

治疗本病时本品最好与利巴韦林联合使用。

在对利巴韦林不耐受或禁忌时可以采用本品单药治疗。尚未对转氨酶正常的患者进行本品单药治疗的研究。

【规格】

135 µg/ 0.5 ml /支

180 µg/ 0.5 ml /支

【用法用量】

本品须由有经验的治疗慢性乙型和丙型肝炎的内科医师开始治疗。与利巴韦林联合使用时请同时参阅利巴韦林的说明书。

1. 标准剂量

1.1 慢性乙型肝炎

用于慢性乙型肝炎患者时本品的推荐剂量为每次 180 µg，每周 1 次，共 48 周，腹部或大腿皮下注射。其他剂量和疗程尚未进行充分的研究。

1.2 慢性丙型肝炎

本品单药或与利巴韦林联合应用时的推荐剂量为每次 180 µg，每周 1 次，腹部或大腿皮下注射。联合治疗时同时口服利巴韦林。

与本品联合治疗的利巴韦林的剂量取决于病毒的基因型：基因型 2 或 3 型剂量为每日口服 800 mg；基因型 1 型剂量为根据体重每日口服 1000-1200 mg（见表 10）。

利巴韦林应在进餐时服用。

慢性丙型肝炎的治疗疗程：

与利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎的疗程决定于病毒基因型。HCV 基因型 1 型不论病毒载量如何均应治疗 48 周，HCV 基因型 2/3 型不论病毒载量如何应治疗 24 周（见表 1）。

表 1：丙型肝炎患者联合治疗的推荐剂量和疗程

基因型	派罗欣每周剂量	利巴韦林每天剂量	疗程
基因型 1 型	180µg	<75 kg=1000 mg	48 周
		75 kg=1200 mg	48 周
基因型 2/3 型	180µg	800 mg	24 周

通常 HCV 基因型 4 型感染的患者治疗困难，有限的研究数据（n = 66）中所用剂量与 HCV 基因型 1 型的治疗剂量一致。因为目前缺乏可用的数据，所以 HCV 基因型 5 或 6 型的治疗也考虑使用同样的剂量。

不论病毒基因型如何，本品单药治疗的推荐疗程为 48 周。

12 周后丙型肝炎病毒应答的预测

本品单药或与利巴韦林联合治疗 12 周内未出现病毒应答【HCV RNA 未下降到 50 IU/ml 以下，相当于 100 copies /ml，或至少未下降到基线的百分之一以下（ $2\log^{10}$ ）】的 HCV 基

因型 1 型患者应考虑终止治疗。

HCV 基因型 2/3 型 96 例患者中 93 例在 12 周内出现病毒应答。因此 HCV 基因型 2/3 型患者不论 12 周时病毒应答与否都应治疗 24 周。

本品治疗 12 周尚未出现早期病毒应答的患者继续治疗时很少能获得持续的病毒应答 (<5%) (见表 2)。

表 2：推荐剂量联合方案治疗 12 周时病毒应答的预测值

	阴性			阳性		
	12 周无应答	无持续应答	预测值	12 周应答	持续应答	预测值
基因型 1 型 (n=569)	102	97	95% (97/102)	467	265	57% (265/467)
基因型 2/3 型 (n=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

2. 发生不良反应时的剂量调整

剂量调整的原则

对于由于中度和重度不良反应 (包括临床表现和/或实验室指标异常) 必须调整剂量的患者, 初始一般减至 135 μ g, 但有些病例需要将剂量减至 90 μ g 或 45 μ g。随着不良反应的减轻, 可以考虑逐渐增加或恢复到初始剂量 (见【注意事项】及【不良反应】)。

2.1 血液学指标 (见表 3)

当中性粒细胞计数 (ANC) 小于 750 个/mm³ 时, 应考虑减量; 当中性粒细胞计数 (ANC) 小于 500 个/mm³ 时, 应考虑暂时停药, 直到 ANC 恢复到大于 1000 个/mm³ 时, 可再恢复治疗。重新治疗开始应使用 90 μ g, 并应监测中性粒细胞计数。

当血小板计数小于 50,000 个/mm³ 时, 应将本品剂量减低至 90 μ g; 当血小板计数低于 25,000 个/mm³ 时, 应考虑停药。

在丙型肝炎患者治疗中出现治疗相关的贫血时特别推荐采取下列步骤处理: 患者无明显心血管疾病, 出现血红蛋白 <10 g/dl 和 8.5 g/dl; 或当患者心血管疾病稳定, 在治疗期间的任意 4 周内血红蛋白下降 2 g/dl 时利巴韦林应减量至 600 mg/day (早晨 200 mg, 晚上 400 mg)。不推荐恢复至最初的用药剂量。出现下列情况时利巴韦林应暂停使用: 患者无明显心血管疾病, 血红蛋白确实下降至 8.5g/dl 以下; 或者患者心血管疾病稳定, 在减量治疗 4 周后血红蛋白仍持续低于 12 g/dl。当恢复正常值后可重新开始使用利巴韦林 600 mg/day, 经主治医师决定可以进一步增加到 800 mg/day, 但不推荐恢复至最初的剂量。

表 3：根据不良反应进行的剂量调整（具体指导详见上述内容）

	利巴韦林 减量至 600 mg/day	暂停利巴 韦林治疗	派罗欣减量至 135/90/45µg	停止或暂停 派罗欣治疗	终止联合治疗 或单药治疗
中性粒细胞 绝对计数			<750/mm ³	<500/mm ³	
血小板计数			<50000/mm ³ >25000/mm ³	<25000/mm ³	<25000/mm ³
血红蛋白-无 心脏疾病	<10 g/dl 8.5 g/dl	<8.5 g/dl			
血红蛋白-心 脏疾病稳定	任意 4 周内 下降 2 g/dl	减量 4 周仍 <12 g/dl			

如果对利巴韦林不耐受，可以继续本品单药治疗（见【用法用量】）。

当本品和利巴韦林联合使用时，请参阅利巴韦林发生不良反应时剂量调整的说明书。

2.2 肝脏功能

慢性肝炎患者肝功能经常出现波动。与其它α干扰素相同，使用本品治疗后，也会发生 ALT 升高，包括病毒应答改善的患者。当丙型肝炎患者出现 ALT 持续升高时，应考虑将剂量减至 135µg。减量后，如 ALT 仍持续升高，或发生胆红素升高或肝功能失代偿时，应考虑停药。

慢性乙型肝炎患者常见到 ALT 一过性反跳，反跳值往往超过正常值上限的十倍。出现反跳提示发生了免疫清除（血清转换）。在 ALT 反跳期间继续治疗时应考虑增加肝功能监测次数。如果本品剂量减小或暂时停止了治疗，当 ALT 复常后可以继续恢复常规治疗（见【注意事项】）。

3 特殊人群

3.1 18 岁以下患者

尚无该人群本品的安全性和有效性资料。

3.2 肾功能不全患者

对肌酐清除率大于 20 ml/min 的患者不需调整剂量。但当本品和利巴韦林联合使用时应仔细参阅利巴韦林的说明书。

对终末期肾功能进行血液透析的患者，清除率下降 25%-45%，135µg 剂量下的暴露量与肾功能正常患者 180µg 剂量的相似。

建议本品用于这些患者时需小心，应密切监测，出现不良反应时本品应减量。

3.3 肝功能不全患者

尚无本品用于严重肝功能不全患者的研究，禁止将本品用于此类患者（见【禁忌】）。

【不良反应】

本品的不良反应的频率和严重性与普通干扰素 α -2a 相似。只是与其相比，本品的血液学不良反应更常见。

1. 慢性乙型肝炎

本品治疗慢性乙型肝炎 48 周和随访 24 周的临床试验中，安全性方面与慢性丙型肝炎相似，但是报告的不良事件频率，特别是抑郁，在慢性乙型肝炎中明显要少（见表 5）。报告有不良事件的患者在本品治疗组为 88%，而拉米夫定对照组为 53%。严重不良事件的比例在本品治疗组为 6%，而拉米夫定组为 4%。因为不良事件或实验室指标异常 5% 的患者停止了本品治疗，而因为安全性因素停止拉米夫定治疗的不到 1%。肝硬化患者退出治疗的比例在两组总体人群中类似。与拉米夫定合用对本品的安全性无影响。

2. 慢性丙型肝炎

2.1 ALT 水平正常的 HCV 感染患者

当本品与利巴韦林联合使用时，对 ALT 水平正常的 HCV 感染患者的安全性指标与 ALT 水平升高患者的相一致。同样，联合治疗 24 周比联合治疗 48 周的耐受性好。

表 4：对慢性丙型肝炎患者派罗欣与利巴韦林联合治疗不同方案的安全性

	与利巴韦林联合治疗 派罗欣 180 μ g + 利巴韦林 800 mg 24 周	与利巴韦林联合治疗 派罗欣 180 μ g + 利巴韦林 1000/1200 mg 48 周
严重不良事件	3%	11%
因不良事件提前退出	4%	10%
因实验室值异常提前退出	1%	3%
利巴韦林剂量调整	19%	39%

下面表 5 给出了临床试验中对慢性乙型或丙型肝炎患者派罗欣单药或与利巴韦林联合治疗 24 或 48 周的最常见不良反应（10%）。

表 5：不良反应（所有治疗组中发生率 10%）

	乙型肝炎	丙型肝炎					
	研究*, ** WV16240 + WV16241	研究 NV15801 + NV15489 + NV15495 + NV15496 + NV15497	研究 NV15942	研究 NV15801 + NV15942	研究 NR16071		研究 NV15801
全身系统	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg 48 周 n=448	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg 48 周 n=827	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg + 利巴韦林 800 mg 24 周 n=207	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg + 利巴韦林 1000 -1200 mg 48 周 n=887	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg + 利巴韦林 800 mg 24 周 n=212	聚乙二醇干 扰素 α- 2a 180 µg + 利巴韦林 800 mg 48 周 n=210	干扰素 α- 2b 3 MIU + 利巴韦林 1000 -1200 mg 48 周 n=443
	%	%	%	%	%	%	%
全身							
乏力	21	49	45	49	51	51	53
发热	52	35	37	39	30	43	54
寒战	6	30	30	25	24	25	34
注射局部反应	7	22	28	21	16	16	15
虚弱	11	7	18	15	22	23	16
疼痛	1	11	9	10	4	3	9
胃肠反应							
恶心和呕吐	2	5	9	7	12	13	6
恶心	6	24	29	28	32	40	28
腹泻	6	16	15	14	19	26	10
腹痛	4	15	9	10	9	12	9
消化不良	2	1	2	6	9	10	5
代谢和营养							
厌食	13	16	20	27	16	13	26
体重下降	4	5	2	7	7	9	10

骨骼肌、结缔组织和骨骼							
肌痛	25	37	42	38	38	44	49
关节痛	10	26	20	22	32	30	23
神经精神疾病							
头痛	23	52	48	47	44	56	49
失眠	6	20	30	32	35	36	37
易激惹	3	17	28	24	27	26	27
抑郁	4***	18	17	21	26	27	28
头晕 (无眩晕)	6	14	13	15	8	17	14
注意力不集中	2	9	8	10	9	5	13
焦虑	3	6	8	8	10	8	12
呼吸系统紊乱							
呼吸困难	1	5	11	13	14	15	14
咳嗽	2	4	8	13	14	19	7
皮肤							
脱发	17	22	25	24	20	28	33
搔痒症	6	12	25	21	16	20	18
皮炎	<1	9	15	16	<1	2	13
皮肤干燥	1	5	13	12	11	9	13
皮疹	4	6	7	9	14	16	5
感染和传染病							
咽炎	<1	-	<1	1	9	10	<1

* 临床试验中总共 450 名患者接受了本品和拉米夫定联合治疗（数据未列出）。与拉米夫定合用对本品的安全性无影响，但也未提高本品的疗效。

** 研究主要在亚洲人中进行

*** 10%发生在高加索人，2%发生在亚洲人。

本品与利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎和 HIV-HCV 混合感染患者，或本品单药治疗慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎和 HIV-HCV 混合感染患者中报道的发生频率 1%但<10%的不良

反应有：

- 1) 血液和淋巴系统异常：淋巴肿大、贫血和血小板减少。
- 2) 内分泌异常：甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进。
- 3) 精神和神经系统异常：记忆力障碍、味觉改变、感觉异常、感觉迟钝、震颤、虚弱、情感障碍、情绪改变、神经过敏、攻击意识、性欲减退、偏头痛、嗜睡、感觉过敏、梦魇、晕厥。
- 4) 眼部异常：视物模糊、眼干、眼部炎症、眼痛（参见【注意事项】）。
- 5) 耳及内耳异常：眩晕、耳痛。
- 6) 心脏异常；心悸、外周水肿、心动过速。
- 7) 血管异常：面部潮红。
- 8) 呼吸、胸部和纵膈异常：上呼吸道感染、咽痛、鼻炎、鼻咽炎、鼻窦充血、肺充血、胸部紧缩感、劳累性呼吸困难、鼻出血。
- 9) 胃肠道异常：胃炎、腹胀、口干、口腔溃疡、牙龈出血、牙龈炎、唇炎、便秘、口腔炎、吞咽困难、舌炎。
- 10) 皮肤和皮下组织异常：皮肤疾病、皮疹、湿疹、牛皮癣、荨麻疹、光过敏反应、多汗、盗汗。
- 11) 骨骼肌、结缔组织和骨骼异常：骨痛、背痛、颈部疼痛、肌肉痉挛、肌肉无力、骨骼肌疼痛、关节炎。
- 12) 生殖系统及乳腺疾病：阳痿。
- 13) 全身异常和注射局部反应：流感样疾病、不适、嗜睡、寒颤、潮热、虚弱、单纯疱疹、胸痛、口渴。

在 1%至 2%接受派罗欣与利巴韦林联合治疗的 HCV/HIV 混合感染患者中观察到其他不良反应：高乳酸血症/乳酸性酸中毒、流感、肺炎、情感不稳定、冷漠、耳鸣、咽喉疼痛、唇炎、获得性脂质营养不良和色素尿。

与其他干扰素相同，临床试验中本品与利巴韦林联合或本品单药治疗观察到的罕见或孤立的不良事件包括：下呼吸道感染、注射部位坏死、皮肤感染、外耳炎、心内膜炎、抑郁、自杀企图、药物过量、肝功能障碍、脂肪肝、胆管炎、肝癌、消化道溃疡、胃肠道出血、可逆性胰腺反应（包括淀粉酶和脂肪酶升高，伴或不伴腹痛）、心律失常、房颤、心包炎、眩晕、自身免疫现象（包括特发性血小板减少性紫癜、甲状腺炎、牛皮癣、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮）、肌痛、骨痛、肌炎、外周神经病、结节病、致死性间质性肺炎、肺栓塞、角膜溃疡、视网膜病变、视神经病变、视力丧失、昏迷、脑出血、精神混乱及出现幻觉。

α 干扰素包括派罗欣，在与利巴韦林联合治疗中，可能会出现全血细胞减少症，较为罕见；曾有再生障碍性贫血的报道，但极为罕见。

肾功能不全的患者单次皮下注射本品的耐受性和不良反应与健康人群相似，发生率仅稍

有升高。试验中记录的不良事件和实验室异常与干扰素治疗的预期情况相符。

与其他干扰素一样，本品治疗中可检测到实验室指标异常，包括 ALT 反跳、电解质紊乱（低钾血症、低钙血症、低磷血症）、高血糖、低血糖和甘油三酯水平升高（见【注意事项】）。

因 ALT 反跳导致剂量调整或停止治疗在本品 180 μ g 和利巴韦林 1000/1200mg 联合治疗 48 周的患者为 2%（11/887），本品单药治疗患者为 1.7%（14/827）。

与其他干扰素一样，本品治疗患者中观察到血液学指标下降。大多数情况下剂量调整后可获得改善，停药后 4-8 周内恢复到治疗前水平（见【注意事项】）。

在多数情况下，推荐剂量的本品与利巴韦林联合治疗或本品单药治疗引起的中性粒细胞减少和血小板减少是轻度的（绝对中性粒细胞计数 1.99-0.75 $\times 10^9/L$ ，血小板计数 99-50 $\times 10^9/L$ ）。在本品 180 μ g 和利巴韦林 1000/1200mg 联合治疗 48 周的患者中中度中性粒细胞减少（0.749-0.5 $\times 10^9/L$ ）和重度中性粒细胞减少（ $<0.5 \times 10^9/L$ ）的发生率分别为 24%（216/887）和 5%（41/887）。

抗干扰素抗体

本品治疗的慢性丙型肝炎患者中抗干扰素的中和性抗体的发生率为 1-5%。

在参加 II 期临床研究（NV16037）的慢性乙型肝炎患者中，13%（6/46）产生了中和性抗干扰素抗体，所有均为接受 180 μ g 本品治疗的患者。但是，中和性抗体的出现并不影响本品治疗的疗效或者安全性。

甲状腺功能

使用本品治疗有可能导致甲状腺功能检查指标的显著异常并需要临床干预治疗（见【注意事项】）。本品/利巴韦林联合治疗（研究 NV15801）观察到的发生率为 4.9%，与其他干扰素类似。

上市后，已有报道显示派罗欣与利巴韦林联合使用会引起多形性红斑，Stevens Johnson 氏综合症，中毒性表皮坏死松懈症，单纯红细胞再生障碍性贫血（PRCA）和杀人意念，但极为罕见。

罕有派罗欣与利巴韦林联合使用引起脱水的报道。

与其他 α 干扰素一样，派罗欣与利巴韦林合并用药时有发生严重浆液性视网膜脱离的报告。

与其他干扰素一样，派罗欣单独使用或者与利巴韦林合并用药时有报道肝脏或者肾脏移植物排斥反应。

【禁忌】

- 对活性成分、 α -干扰素或本品的任何赋型剂过敏
- 自身免疫性慢性肝炎
- 严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化
- 患有肝硬化和 Child-Pugh 分级 6 的 HIV-HCV 病人, 除仅由如 atazanavir 和 indinavir 药物引起的高间接胆红素血症外
- 新生儿和 3 岁以下儿童, 因为本产品含有苯甲醇
- 有严重心脏疾病史, 包括 6 个月内有不稳定或未控制的心脏病 (见【注意事项】)
- 有严重的精神疾病或严重的精神疾病史, 主要是抑郁
- 妊娠和哺乳

当本品和利巴韦林联合使用时, 请同时参阅利巴韦林说明书中的【禁忌】部分。

【注意事项】

1. 精神症状和中枢神经系统 (CNS)

使用干扰素治疗, 包括使用本品, 有可能出现严重的精神方面的不良反应。不论以往是
否有精神疾病, 使用者都有可能出现抑郁、自杀心态和自杀企图。有抑郁史的患者应慎用本
品。医生应对所有出现抑郁征象的患者进行监控。在使用本品治疗前, 医生应告知患者有可
能出现抑郁, 患者应随时向医生报告抑郁的任何症状, 不要延误。严重时需停药, 并给予精
神治疗干预 (见【不良反应】)。

2. 心血管系统

心血管事件, 如高血压、室上性心律失常、胸痛和心肌梗塞, 与 α -干扰素治疗有关。

因为心脏疾病可能被利巴韦林诱导的贫血而加重, 本品和利巴韦林应慎用于有严重或不
稳定心脏病的患者。患者在治疗前应进行相关检查, 治疗中进行适当监测。如果出现心血管
情况的恶化应暂停或终止利巴韦林的治疗 (见【用法用量】)。

推荐有心脏疾病的患者在开始本品治疗前进行心电图检查。

3. 肝功能

如果患者在治疗中出现了肝功能失代偿, 应考虑停止本品的治疗并密切监测患者。与其
它干扰素一样, 在使用本品治疗过程中也能观察到 ALT 升高, 包括出现病毒应答的患者。如
果在减低了本品剂量后, ALT 仍有进行性和与临床相关的升高或伴胆红素升高, 则应停药
(见【用法用量】)。

与慢性丙型肝炎不同, 慢性乙型肝炎患者在治疗中出现病情加重并不少见; 病情的加重
表现为一过性和血清 ALT 水平大幅度升高。在本品治疗 HBV 感染的临床试验中, 转氨酶水
平反跳常伴随其他肝功能指标轻微改变, 而无肝功能失代偿的表现。在转氨酶反跳达正常值

上限 10 倍以上的患者中大约一半减量或暂停使用本品，直到转氨酶水平下降，余下的治疗维持不变。建议加大对此类患者肝功能的监测频率。

4. 肾功能不全 详见【用法用量】。

5. 过敏

严重的急性过敏反应（包括荨麻疹、血管性水肿、支气管痉挛和过敏性休克）在 α -干扰素治疗中很少见到。如果出现此类反应，应停药，并立即给予适当的治疗。一过性皮疹不需要中断治疗。

6. 自身免疫性疾病

已有使用 α 干扰素治疗导致自身免疫性疾病加重的报道。对伴有自身免疫性疾病的患者应慎用本品。

α -干扰素的使用可能与牛皮癣恶化或诱发有关。派罗欣单药或与利巴韦林联合应慎用于牛皮癣患者，如果使用中出现牛皮癣或者牛皮癣恶化迹象，应考虑中断治疗。

7. 内分泌系统

与其他干扰素一样，派罗欣或派罗欣/利巴韦林可能引起或加剧甲状腺机能减退及甲状腺机能亢进。对于甲状腺异常得不到充分治疗的患者应考虑中断本品的治疗。在使用 α -干扰素治疗时可能出现高血糖，低血糖及糖尿病。有以上症状且又无法得到有效药物控制的患者不应该使用本品单药或与利巴韦林联合用药的治疗，如果在使用本品的治疗期间出现以上症状且又无法得到有效药物控制的患者应中断治疗。

8. 血液系统

中性粒细胞计数小于 1500 个/mm^3 和血小板计数小于 $75,000 \text{ 个/mm}^3$ 或血红蛋白小于 10g/dl （贫血）的患者要慎用（见【用法用量】）。推荐治疗前和治疗中定期检测血液学指标。

有文献报道，在合并使用利巴韦林和硫唑嘌呤后的 3~7 周内，出现全血细胞减少症（红细胞，嗜中性粒细胞和血小板明显减少）和骨髓抑制。在停止 HCV 抗病毒治疗和硫唑嘌呤合并治疗的 4~6 周内，该骨髓毒性是可逆的，而且再单独进行两者中任一个治疗时没有出现复发。

对于肝脏和其他器官移植的患者而言，派罗欣和利巴韦林治疗的安全性和有效性尚未确定。和其他干扰素一样，派罗欣单独治疗或与利巴韦林联合治疗都有报道肝脏或肾脏移植物的排斥反应。

9. 发热

由于使用干扰素导致的流感样症状所伴有的发热是非常常见的，但在使用本品治疗过程中，应排除其它原因导致的发热，尤其是有中性粒细胞减少的患者。

10. 眼部改变

已有个别报道 α -干扰素治疗后出现眼科疾病，如视网膜出血、棉絮状渗出点、视乳头水肿、视神经病变、视网膜动脉或静脉阻塞，而且可能导致视力丧失。建议本品治疗前进行眼部检查，在本品治疗中患者如出现视力下降或视野缺失必须进行普通眼科检查。因为这些眼部表现也可见于其他情况，有糖尿病或高血压的患者在本品治疗中要定期进行眼部检查。

出现新的眼科疾病或原有眼科疾病加重的患者应停止本品治疗。

11. 肺部改变

与其它 α -干扰素一样，已有用药期间出现肺部异常的报道，包括呼吸困难、肺浸润、肺炎、局限性肺炎。如果出现持续的或原因不明的肺浸润或肺功能异常，应停用。

12. 其他

α -干扰素治疗中观察到个别病例可出现新发牛皮癣或者牛皮癣加重。牛皮癣患者应慎用本品，如果使用中出現牛皮癣或者牛皮癣恶化征象，应考虑停药。

采用本品治疗的患者应避免饮酒或限制酒精摄入量，每日最高摄入量为 20 克。

13. 移植

对肝脏移植的患者应用本品的安全性和有效性尚未研究。

14. HCV/HIV 混合感染患者

患者合并感染 HIV 并接受高活性的抗逆转录病毒治疗（HAART）时可增加乳酸酸中毒的危险性。因此在 HAART 同时给予本品和利巴韦林时要谨慎（参阅利巴韦林的说明书）。

合并感染并有晚期肝硬化的患者接受 HAART 的同时给予利巴韦林和干扰素（包括本品）联合治疗时出现肝脏失代偿的危险性增加并可能导致死亡。

尚无这些患者使用干扰素单药治疗的安全性资料。

在治疗过程中，合并感染患者应该密切观察其肝脏失代偿的征兆和症状（包括腹水、脑病、静脉曲张出血、肝合成功能下降），即 Child-Pugh 分级 ≥ 7 。Child-Pugh 分级可能受到与治疗相关因素的影响（即高间接胆红素血症，白蛋白下降），未必归于肝脏失代偿。一旦出现肝脏失代偿，立刻停止对患者进行派罗欣治疗。

15. 转氨酶正常的慢性丙型肝炎患者

本品对转氨酶正常患者的疗效判断基于对持续血清学应答替代标志物（治疗 24 周后，HCV RNA $<$ 50IU/ml）的评价。对这类患者治疗的益处必须根据个体进行评价，必须考虑到治疗引起生活水平的下降和风险（见【不良反应】）。

16. 实验室检查

在使用本品治疗前，建议所有患者进行血常规检查和生化检查。

下列指标是开始治疗前要达到的基础值：

- 1) 血小板计数 90,000 个/mm³
- 2) 中性粒细胞计数（ANC） 1,500 个/mm³
- 3) TSH 和 T4 在正常范围内或甲状腺功能可以完全控制

在开始治疗以后，患者应在 2 周后进行血常规检查，在 4 周后进行生化检查。治疗期间应定期（至少每隔 4 周）进行上述检查。

在本品的临床研究中，白细胞（WBC）计数和中性粒细胞计数（ANC）减少一般发生在开始本品治疗的二周内（见不良反应），此后的 WBC 和 ANC 进一步下降较少见。

在临床研究中，减量或停药后，ANC 的减少是可逆的。

本品有可能导致血小板减少，但在治疗结束后的随访期内可恢复到治疗前水平。在一些情况下有必要进行剂量调整（见【用法用量】）。

在临床试验中，本品 180 μ g 与利巴韦林 1000/1200 mg 治疗 48 周 13% 的患者、本品 180 μ g 与利巴韦林 800 mg 治疗 24 周 3% 的患者出现贫血（血红蛋白 $<$ 10 g/dl）（见【不良反应】）。血红蛋白下降幅度最大一般出现在开始利巴韦林治疗 4 周内。

如果心血管状况出现任何恶化，利巴韦林治疗应暂停或终止（见【用法用量】）。

与其他干扰素一样，本品与其他有可能引起骨髓抑制的药物合用时要慎重。

目前已有使用 α -干扰素（包括本品）导致的甲状腺功能异常或以前存在的甲状腺功能异常加重的报道。在慢性丙型肝炎患者使用本品之前应测量 TSH 水平。如果通过药物手段可以使 TSH 维持在正常范围也可以开始本品治疗。在治疗过程中如果患者出现甲状腺功能可能异常的临床症状，建议监测患者的 TSH 水平。如果出现甲状腺功能异常，而通过药物方法 TSH 维持在正常范围，则可以继续本品治疗。

对驾驶和操作机械的影响

尚未对驾驶和操作机械的影响进行研究。但使用时应考虑本品的不良反应。对使用本品出现轻微头晕、意识模糊、嗜睡和疲劳的患者，应注意不要驾驶交通工具和操作机械。

特殊说明

不相容性

因为未进行不相容性的研究，不准将本品与其他药物混合使用。

处理和丢弃说明

本品预充式注射器仅为一次性使用。

未用的溶液应予丢弃。

本品溶液使用前必须用肉眼观察注射剂中是否有颗粒或颜色变化。

注射器和尖锐物的处理

必须严格遵守下述关于注射器和其他医用尖锐物的使用和处理指导：

- 针头和注射器不得重复使用；
- 将所有使用过的针头和注射器放入盛放尖锐物的容器中（不会被刺穿的一次性容器）

- 将该容器放在儿童不易接触的地方
- 避免将使用过的尖锐物容器放在生活垃圾中；
- 按照当地要求或者按医护人员的指导来处理装满的容器。

应该给在家用药的患者提供不会被刺穿的容器用于盛放使用过的注射器和针头。

未用和过期药物的处理

释放到环境中去的药物应最小化。药物不应通过废水或生活垃圾来处理。如果您所处区域有“收集系统”，则采用该系统来处理。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无本品用于妊娠妇女的资料。动物实验显示本品有生殖毒性（见【药理毒理】），对人类的潜在危险性未知。妊娠期禁止使用本品（见【药理毒理】和【禁忌】）。

使用本品治疗期间患者应采取有效避孕措施。

利巴韦林对所有动物种属均引起明显的致畸作用和胚胎毒性，利巴韦林禁用于妊娠妇女或其性伴侣处于妊娠期的男性。利巴韦林治疗的女性患者和男性患者的性伴侣要特别注意避免妊娠。

任何避孕措施都可能失败，因此在治疗期间和治疗结束后 6 月内育龄妇女和她们的性伴侣均应同时采取 2 种有效的避孕措施至关重要。

与利巴韦林联合治疗时，请同时参阅利巴韦林的说明书（特别是【禁忌】、【注意事项】、以及【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

目前尚不清楚本品及其赋型剂是否经人乳排泄，因此要根据药物治疗对母亲的重要性来决定停止哺乳还是停止治疗。

【儿童用药】

尚未对 18 岁以下患者用药进行充分研究。另外因为本品注射溶液中含苯甲醇，所以不能用于新生儿和婴幼儿（见【禁忌】）。

【老年用药】

根据药代动力学、药效学和临床耐受性及安全性资料，老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】

在健康男性中皮下注射本品 180 μ g 每周 1 次共 4 周后，未见对美芬妥英、氨苯砜、异喹胍和甲磺丁脲等药物的药代动力学有影响，因此本品与细胞色素 P450 3A4、2C9、2C19 和 2D6 等同工酶的体内代谢活性无关。

在同一研究中，发现茶碱的 AUC（表示细胞色素 P450 1A2 活性的指标）出现了 25%的

升高，表明本品可中度抑制细胞色素 P450 1A2 的活性。如果同时使用本品和茶碱，应监测茶碱血清浓度并适当调整茶碱用量。茶碱和本品的最大相互作用估计出现在本品治疗 4 周以后。

已发现干扰素可以增加之前使用或合并使用药物的神经毒性、血液毒性和心脏毒性。本品也不能排除会产生类似的相互作用。

III 期临床试验中药代动力学结果表明用于慢性乙型肝炎时本品和拉米夫定无相互作用，用于慢性丙型肝炎时本品和利巴韦林无相互作用。

一项非罗氏公司发起的临床试验，研究了每周 1 次皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g 联合使用替比夫定每日 600 mg，结果显示两种药物联合使用会增加外周神经病变的风险。造成这些事件的机制尚不清楚。不排除其他类型干扰素（聚乙二醇化的或标准化的）出现这类风险增加的情况。况且，目前尚不明确 α 干扰素（聚乙二醇化的或标准化的）与替比夫定联合使用的益处。

硫唑嘌呤：利巴韦林可抑制次黄嘌呤单磷酸脱氢酶，从而干扰硫唑嘌呤代谢并导致 6 - 甲基硫次黄嘌呤单磷酸盐（6 - MTIMP）的积聚，这与经硫唑嘌呤治疗的患者出现骨髓毒性相关。

利巴韦林与硫唑嘌呤同时给药在个别病例中益处大于其潜在的风险，在合并使用硫唑嘌呤时，建议密切监测血液学指标以识别骨髓毒性的体征，一旦发现，应停止用药。

【药物过量】

已有连续每天给药的报告，最少为连续 2 天每日注射本品一次（而不是间隔一周注射），最大为连续一周每天注射、总剂量达 1260 μ g/周。这些患者未出现特殊的或严重的不良事件而必须中断治疗。已分别进行了使用 540 μ g/周和 630 μ g/周治疗肾细胞癌和慢性粒细胞白血病的临床试验。与剂量相关的毒性反应包括疲劳、肝酶升高、中性粒细胞减少和血小板减少是干扰素治疗的典型反应。

【临床试验】

1.慢性乙型肝炎

1.1 国际多中心 III 期临床试验结果

在 HBeAg 阳性（WV16240）和 HBeAg 阴性（WV16241）共 1351 例乙型肝炎患者的两项临床试验显示本品 180 μ g，每周 1 次治疗与拉米夫定相比能获得更好和持久的病毒应答率。

所有临床试验中患者的入组标准为：经 HBV DNA 测定有活跃的病毒复制、ALT 水平升高和肝脏活检确定有慢性肝炎。WV16240 方案入组了 814 例 HBeAg 阳性的患者，而

WV16241 方案入组了 537 例 HBeAg 阴性但抗 HBe 抗体阳性的患者。在两个试验中治疗持续 48 周，治疗结束后随访 24 周。两个试验中本品加安慰剂与本品加拉米夫定或拉米夫定单药进行比较，这些试验中未包括 HBV/HIV 混合感染患者。

本品对 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者均有效，包括 3 级或者 4 级肝纤维化患者*【*以 Metavir 或者 Knodell 分级】

两个试验随访期结束时应答率见表 6。HBV DNA 滴度用 COBAS AMPLICOR HBV 监测检验系统来测定（检测限：200 copies/ml）。

表 6：慢性乙型肝炎患者的血清学、病毒学和生物化学应答率

	HBeAg 阳性患者 WV16240			HBeAg 阴性/抗 HBeAb 阳性患者 WV16241		
	派罗欣 180µg+安慰 剂(n=271)	派罗欣 180µg+拉米 夫定 100 mg (n=271)	拉米夫定 100 mg (n=272)	派罗欣 180µg+安慰 剂(n=177)	派罗欣 180µg+拉米 夫定 100 mg (n=179)	拉米夫定 (n=181)
HBeAg 血清转换	32% ¹	27%	19%	不适用	不适用	不适用
HBV DNA* (不能再测出)	32% ²	34%	22%	43% ⁵	44%	29%
ALT 水平 恢复正常	41% ³	39%	28%	59% ⁶	60%	44%
HBsAg 血清转换	3% ⁴	3%	0%	3%	2%	0%

* HBeAg 阳性患者：HBV DNA<10⁵ copies/ml

HBeAg 阴性/HBe 抗体阳性患者：HBV DNA<2 × 10⁴ copies/ml

1 与拉米夫定相比的可能性比（95%可信区间）=2.00（1.34-2.97），p 值<0.001（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

2 与拉米夫定相比的可能性比（95%可信区间）=1.64（1.12-2.42），p 值=0.012（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

3 与拉米夫定相比的可能性比（95%可信区间）=1.77（1.23-2.54），p 值=0.002（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

4 可能性比未确定，p 值=0.004（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

5 与拉米夫定相比的可能性比（95%可信区间）=1.84（1.17-2.89），p 值=0.007（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

6 与拉米夫定相比的可能性比（95%可信区间）=1.86（1.22-2.85），p 值=0.004（分层 Cochran-Mantel-Haenszel 检验）

1.2 国内临床试验

属全球临床试验中的一部分（国内患者占全球近 40%），HBeAg 阳性（WV16240）和 HBeAg 阴性（WV16241）共 587 例乙型肝炎患者参加了临床试验，在两个试验中所有患者治疗持续 48 周，治疗结束后随访 24 周。所有临床试验中患者的入组标准、疗效标准和疗程等同全球标准。两个试验中本品加安慰剂与本品加拉米夫定或拉米夫定单药进行比较，在优效性检验的前提下，本品治疗 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者（354 例）与拉米夫定相比有统计学意义；HBeAg 阴性的慢性乙肝患者（233 例）的治疗与拉米夫定相比无统计学差异。本品治疗后的 HBVDNA 阴转率、HBeAg 血清转换率及 ALT 复常率不低于拉米夫定；与拉米夫定相比，本品治疗的少数患者还出现了 HBsAg 消失和 HBsAg 血清转换。

本品还有待于对 HBeAg 阳性/HBeAg 阴性慢性乙肝的治疗疗程进一步研究和加强对于 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者的治疗效果的研究。

2. 慢性丙型肝炎

2.1 本品联合治疗用于转氨酶升高患者

两个试验中（NV15801 和 NV15942）共有 2405 名患者接受了治疗。

在试验 NV15801 中 1149 名患者进行了随机分组，1121 名接受了治疗。未接受治疗的患者数目在两个联合治疗组类似（本品加利巴韦林组为 12/465，干扰素 α -2b 加利巴韦林组为 13/457），最终总共 1121 名患者接受了下列联合方案之一的为期 1 年的治疗。

- 本品（180 μ g 每周 1 次）+ 安慰剂，n=224
- 本品（180 μ g 每周 1 次）+ 利巴韦林（1000/1200 mg/day），n=453
- 干扰素 α -2b（3 MIU 每周 3 次）+ 利巴韦林（1000/1200 mg/day），n=444

本试验中本品加利巴韦林组的疗效优于干扰素 α -2b 加利巴韦林组或本品单药治疗组（见表 7：试验 NV15801 中的持续病毒应答）。对基因型 1 型或基因型 2/3 型和肝硬化患者本品加利巴韦林治疗比干扰素 α -2b 加利巴韦林治疗的疗效增加。本品加利巴韦林治疗肝硬化患者的持续病毒应答率为 43%。持续病毒应答率是在治疗结束后 24 周时测定的。

表 7：试验 NV15801 中慢性丙型肝炎的持续病毒应答（n=治疗患者数目）

	PEG-IFN α -2a	PEG-IFN α -2a 利巴韦林	IFN α -2b 利巴韦林
	n=224	n=453	n=444
整体持续应答率	29%	54%	45%
基因型 1 型 持续应答率	20%	45%	36%

非基因型 1 型 持续应答率	46%	72%	60%
-------------------	-----	-----	-----

通过 COBAS AMPLICOR™ HCV 检验系统（第 2 版，检测限为 100copies/ml，相当于 50IU/ml）来检测，HCV RNA 低于检测限确定为有病毒应答。

在试验 NV15942 中总共 1284 名患者接受了下列联合方案之一的 24 周或 48 周治疗。

- 本品（180µg 每周 1 次）+利巴韦林（800mg/day），治疗 24 周，n=207
- 本品（180µg 每周 1 次）+利巴韦林（根据体重 1000/1200mg/day），治疗 24 周，n=280
- 本品（180µg 每周 1 次）+利巴韦林（800mg/day），治疗 48 周，n=361
- 本品（180µg 每周 1 次）+利巴韦林（根据体重 1000/1200mg/day），治疗 48 周，n=436

试验 NV15942 中病毒应答率见表 8。

表 8：试验 NV15942 中慢性丙型肝炎患者的持续病毒应答

	对无肝硬化和肝硬化患者采用派罗欣联合治疗*	
	试验 NV15942	
	派罗欣 180µg +利巴韦林 1000/1200 mg (n=436) 48 周	
所有基因型的持续应答	63%**	59%***

* 75%患者无肝硬化，18%表现为边缘肝硬化，7%有肝硬化

** 在治疗结束后 12 周至 24 周之间不能检测到 HCV RNA 确定为有病毒应答。HCV RNA 的检测采用 COBAS AMPLICOR™ HCV 检验系统（第 2 版，检测限为 100copies/ml，相当于 50 IU/ml）。

*** 治疗结束后连续 2 次（间隔 21 天）不能检出 HCV RNA 确定为有病毒应答。HCV RNA 的检测采用 COBAS AMPLICOR™ HCV 实验（第 2 版，检测限为 100 copies/ml，相当于 50 IU/ml）。

不同基因型和病毒载量时本品加利巴韦林治疗的患者病毒应答率见表 9。NV15942 的结果为推荐根据基因型确定剂量方案提供了依据。

病毒应答情况不受病毒载量和是否存在肝硬化影响，因此推荐的治疗方案与这些基线因素无关。

表 9：不同基因型和病毒载量时派罗欣加利巴韦林治疗的病毒应答

	研究 NV15942*			
	派罗欣 180µg + 利巴韦林 800 mg	派罗欣 180µg + 利巴韦林	派罗欣 180µg + 利巴韦林 800 mg	派罗欣 180µg + 利巴韦林

	24 周	1000/1200 mg 24 周	48 周	1000/1200 mg 48 周
基因型 1 型	29% (29/101)	42% (49/118)	41% (102/250)	52% (142/271)
低病毒载量	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)
高病毒载量	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)
基因型 2/3 型	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)
低病毒载量	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)
高病毒载量	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)
基因型 4 型	0% (0/5)	67% (8/12)	63% (5/8)	82% (9/11)

* 在治疗结束后 12 周到 24 周时不能检测到 HCV RNA 确定为有病毒应答。HCV RNA 的检测采用 COBAS AMPLICOR™ HCV 检验系统（第 2 版，检测限为 100 copies/ml，相当于 50 IU/ml）。

所有临床试验中（包括本品单药治疗，详见下述），本品治疗的大多数患者在治疗中血清 ALT 恢复正常或下降。然而在本品治疗结束后有些即使 HCV RNA 已经检测不到的患者 ALT 尚未恢复至正常。不论 ALT 正常与否，病毒学测定结果是确定本品疗效的更可靠方法。

2.2 本品联合治疗用于转氨酶水平正常的患者

ALT 水平正常的 HCV 感染患者的结果见表 10。

在研究 NR16071 中，ALT 水平正常的 HCV 感染患者被随机分配至本品（180µg/week）和利巴韦林（800mg/day）联合治疗 24 周或者 48 周治疗组，其后进入直至 72 周的无治疗随访期。本研究治疗组中报道的持续病毒应答数值与研究 NV15942 中治疗组中相应数值类似。

在研究 NR16071 中，治疗 48 周患者持续病毒应答率（52%）显著高于治疗 24 周的患者（30%， $p < 0.001$ ）。两个阳性治疗组中持续病毒应答率均显著高于对照组（ $p < 0.001$ ）。对照组中没有患者获得持续病毒应答。

感染 HCV 病毒基因 1 型的患者经 48 周治疗后的持续病毒应答率（40%）显著高于 24 周治疗患者（13%，可能性比 4.47，95%可信区间为 2.47 ~ 8.08， $p < 0.001$ ）。感染基因 2/3 型病毒的患者持续病毒应答率在 24 周治疗组（72%）和 48 周治疗组（78%）之间没有显著差异（可能性比 1.40，95%可信区间 0.59 ~ 3.30， $p = 0.452$ ）。

表 10：各基因型的持续病毒应答

	研究 NR16071		
	本品 180µg & 利巴韦林 800 mg 24 周	本品 180µg & 利巴韦林 800 mg 48 周	无治疗
基因 1 型*	13% (19/144)	40% (57/141)	0%

基因 2/3 型	72% (42/58)	78% (46/59)	0%
----------	---------------	---------------	----

* 研究 NR16071 中，推荐用于基因 1 型患者的利巴韦林剂量在 1000 ~ 1200 mg/day 之间（见【用法用量】）。

2.3 早期病毒应答的预测

治疗 12 周时出现早期病毒应答的患者在整个治疗期内获得持续病毒应答的可能性更大。**早期病毒应答**定义为治疗 12 周时 HCV RNA 低于检测限或至少病毒滴度较基线值下降 99%。

对试验 NV15801 和 NV15942 中共性部分的汇总数据分析显示本品联合治疗 12 周时未出现早期病毒应答对持续病毒应答的阴性预测值是 95%，12 周时出现早期病毒应答的阳性预测值是 66%。治疗 12 周时有 776 例出现早期病毒应答的患者中，最终有 514 例获得持续的病毒应答。

2.4 本品单药治疗

本品的疗效通过三个随机双盲临床试验验证。总共 1130 名未接受过治疗的慢性丙型肝炎患者接受了 48 周治疗。治疗结束 24 周后检测病毒滴度并进行肝脏活检。本品 180 μ g 治疗的患者 34% (28-39%) 出现病毒复制的持续抑制，而用普通干扰素 α -2a (罗菈慷 3 MIU / 6 MIU 治疗仅有 15% (11-19%))。对晚期肝纤维化或肝硬化的患者本品治疗后 29% 出现持续的病毒抑制，而普通干扰素 α -2a 治疗仅为 6%。

比较无肝硬化患者的肝组织学改变，本品治疗的患者 58 ~ 63% 有改善（取决于试验），表现为 Knodell 组织学活动指数下降 2 分以上。而普通干扰素 α -2a 治疗的患者仅为 45%。肝硬化患者本品治疗后 54% 肝组织学有改善，而普通干扰素 α -2a 治疗后仅 31% 有改善。

在组织学反应方面，本品的疗效优于普通干扰素 α -2a，包括无持续病毒应答患者和肝硬化患者。

无肝硬化患者中本品的不良反应和安全性方面与罗菈慷（普通干扰素 α -2a）类似。肝硬化患者中本品治疗组出现血小板减少、减量和停止治疗的发生率高，慢性丙型肝炎试验中 4 名肝硬化患者在治疗中或治疗后死亡（4/183）：1 例在 90 μ g 组（1/96），在第 456 天死于肝功能衰竭，3 例在 180 微克组（3/87=3.4%）；后 3 名患者中，1 例出现了呕血、黑便和肝功能衰竭于第 397 天死亡，1 例出现转移性腺癌于第 549 天死亡，1 例于第 81 天因脑出血死亡，可能与血小板减少有关。认为与本品有关的只有脑出血，另 2 例患者中本品与肝功能衰竭的相关性不能排除。

【药理毒理】

作用机制

聚乙二醇干扰素 α -2a（以下称本品）是聚乙二醇（PEG）与重组干扰素 α -2a（以下称普通干扰素）结合形成的长效干扰素。干扰素可与细胞表面的特异性 α 受体结合，触发细胞

内复杂的信号传递途径并激活基因转录，调节多种生物效应，包括抑制感染细胞内的病毒复制，抑制细胞增殖，并具有免疫调节作用。

本品具有非聚乙二醇结合的 α -干扰素（普通干扰素）的体外抗病毒和抗增殖活性。

药效学

本品的药效学特点与天然的或普通的人 α -干扰素相似，而药代动力学差别很大。40KD 的 PEG 部分的结构直接影响临床药理学特点，因为 PEG 部分的大小和支链结构决定了药物的吸收、分布和消除特点。

健康人单次皮下注射本品 180 μ g 后 3~6 小时，抗病毒活性指标即血清 2,5-寡腺苷酸合成酶（2,5-OAS）活性迅速升高。本品所诱导的 2,5-OAS 血清活性可维持 1 周以上，且比单次皮下注射 3 或 18 MIU 普通干扰素的活性高。与年轻人相比，62 岁以上的老年人单次皮下注射本品 180 μ g，所产生的血清 2,5-OAS 活性强度和持续时间降低大约 25%。

对明显肾功能不全的患者（肌酐清除率为 20-40 ml/min），单次皮下注射本品 90 μ g 后对 2,5-OAS 活性的反应弱于肌酐清除率在 40-100 ml/min 以上的患者，尽管两组的药物暴露量（AUC 和 Cmax）类似（见【注意事项】和【药代动力学】）。

慢性丙型肝炎患者接受本品 180 μ g 治疗会出现双相的 HCV RNA 滴度下降。在表现为持续病毒应答的患者及一些无持续病毒应答的患者中，第一相出现在开始用药后 24-36 小时。第二相出现在接下来的 4-16 周内。与普通 α -干扰素相比，本品 180 μ g 治疗增加了病毒清除和提高了治疗的病毒应答率。

毒理研究

由于人干扰素具有种属特异性，仅对本品进行了有限的毒性实验。本品的毒性研究是在干扰素 α -2a 的基础上进行的。

1. 生殖毒性

动物试验提示，与其他干扰素相同，雌猴给予 PEG 干扰素 α -2a 后出现月经周期延长，并伴随 17 β -雌二醇和黄体激素峰的减低和延迟。停药后，月经恢复正常；雄猴给予干扰素 α -2a 25 \times 10⁶ 国际单位/公斤/天，连续 5 个月，未见其对生育力的影响。恒河猴给予干扰素 α -2a 后，流产率显著升高，未见畸胎，有统计学意义。

虽然后代中未发现有致畸性，但对人类致畸的可能性不能排除。

2. 本品加利巴韦林

与利巴韦林联合用于猴子，本品未引起两药单独使用以外的不良反应。主要治疗相关的变化是可逆的轻度至中度贫血，其严重程度高于每个药物单独使用。与利巴韦林联合治疗时要参阅利巴韦林说明书中的【药理毒理】资料。

【药代动力学】

1. 健康人群的药代动力学

吸收

在健康受试者人群中，180 μ g 单次皮下注射后，血清浓度可在 3~6 小时内检测到。在 24 小时内，可达到血清浓度峰值的 80%。注射后 72~96 小时可测到血清峰浓度（AUC 1743 \pm 459 ng·h/ml，Cmax 14 \pm 2.5 ng/ml）。本品的绝对生物利用度是 61-84%，与普通干扰素 α -2a 相似。

分布

本品静脉注射后的稳态分布容积（Vd）为 8~14 升，表明本品主要分布在血液和细胞外液中。在大鼠的物料平衡、组织学分布和全身放射自显影试验中，显示本品除了血液浓度较高外，还分布在肝脏、肾脏和骨髓中。

代谢

本品的代谢机制尚未完全阐明。大鼠试验显示本品主要在肝脏中代谢，代谢物主要通过肾脏排出体外。

清除

男性对本品的系统清除率较内源性干扰素 α 低约 100 倍。静脉给药后，终末半衰期大约是 60-80 小时，而干扰素 α 一般仅 3~4 小时。皮下注射给药后，其终末半衰期更长（50~130 小时）。皮下注射后的半衰期可能不仅反映该化合物的清除相，而且还反映了吸收相延长。

在健康人群和慢性乙型或丙型肝炎患者中每周给药一次血清中本品浓度与剂量成比例增长。

在慢性乙型或丙型肝炎患者中，每周给药一次，连续 6~8 周后，本品血清浓度可达单次给药的 2~3 倍。但 8 周后无进一步增长。使用 48 周后的峰谷比约为 1.5~2.0。本品的血清浓度能够维持一周（168 小时）。

2. 特殊人群的药代动力学

肾功能不全患者

对 23 例肌酐清除率在高于 100 ml/min（肾功能正常）到 20 ml/min（严重肾功能不全）的患者的研究显示，本品的药代动力学与肌酐清除率无显著相关。肾功能受损对本品药代动力学影响很小，因此肾功能不全患者无需调整剂量（肌酐清除率 $>$ 20 ml/min；见【用法用量】和【注意事项】）。

对进行血液透析的终末期肾病患者，本品的清除降低了 25-40%，首剂 135 μ g 剂量产生的暴露量与肾功能正常患者 180 μ g 剂量产生的暴露量类似。

性别差异

本品单次皮下注射的药代动力学特点在健康男性和女性中相似。

老年患者

62 岁以上的老年受试者在给予单次皮下注射 180 μ g 后对本品的吸收较年轻受试者延迟，

但仍呈持续吸收。两者达峰时间分别为 115 小时和 82 小时；AUC 轻度增加（分别为 1663 和 1295 ng·h/ml）；但峰浓度相似（分别为 9.1 和 10.3 ng/ml）。根据药物利用度、药效学应答和药物耐受性特点，老年患者不需要降低剂量（见【用法用量】）。

无肝硬化和肝硬化患者

本品在健康受试者中和在慢性乙型或丙型肝炎患者中的药代动力学特点均类似。丙型肝炎代偿期肝硬化患者（代偿期，Child-Pugh A 级）和无肝硬化患者的血浆浓度和药代动力学参数具有可比性。

目前尚无用于肝功能失代偿患者的资料。

注射部位

本品皮下注射部位应限于腹部和大腿。研究表明与注射腹部和大腿相比，注射在上肢时本品的生物利用度下降（见【用法用量】）

【贮藏】

密封、避光、2-8 在原包装中保存和运输。

请勿冷冻。

药品应放于小孩接触不到处。

【包装】

预充式注射器：1 支/ 盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

135 µg/ 0.5 ml/支：JS20030033

180 µg/0.5 ml/支：JS20030023

【批准文号】

进口药品注册证号：

135 µg/ 0.5 ml/支：S20070020；BS20070020

180 µg/ 0.5 ml/支：S20070021；BS20070021

分装批准文号：

135 µg/ 0.5 ml/支：国药准字 J20070054

180 µg/ 0.5 ml/支：国药准字 J20070055

【生产企业】

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地 址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生 产 厂：F. Hoffmann - La Roche Ltd.

地 址：Grenzacherstrasse 124 , 4070 Basel , Switzerland

分装企业：上海罗氏制药有限公司

地 址：上海市龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：(021)28922888

传真号码：(021)50801800

免费咨询电话：400-820-6867

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：

www.roche.com.cn